

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**ARALKYLAMINE DERIVATIVES**

**Patent number:** JP52113992  
**Publication date:** 1977-09-24  
**Inventor:** MURO TOMIO; others: 01  
**Applicant:** YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD  
**Classification:**  
- international: C07D513/04; C07D471/04;  
- european:  
**Application number:** JP19760031686 19760322  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP52113992**

**PURPOSE:** Title compounds of formula I (R<1> is H, lower alkyl, halogen; R<2> is H lower alkyl; R<3>, lower alkyl, aryl, lower alkylcarbonyl, etc.; A is lower alkylene; B is CH,N; ring P is pyridine ring, pyrimidine ring, thiazole ring) and acid addition salts thereof; for example, 1-acetylamino-2-[4-(imidazo[1,2-a] pyridin-2-yl)ethane.

⑩日本国特許庁  
公開特許公報

⑪特許出願公開  
昭52—113992

⑫Int. Cl. <sup>2</sup>	識別記号	⑬日本分類	庁内整理番号	⑭公開 昭和52年(1977)9月24日
C 07 D 513/04		16 E 61	6736—44	
C 07 D 471/04		16 E 611	7252—44	発明の数 1
C 07 D 487/04 //		30 G 133.23	7432—44	審査請求 未請求
A 61 K 31/425	AAH	30 G 133.3	6617—44	
	ABE	30 G 133.42	6617—44	
A 61 K 31/435	AAH	30 G 133.311	6617—44	(全 6 頁)
	ABE	30 G 133.4	6617—44	
A 61 K 31/445	AAH	30 H 111.5	5727—44	
	ABE	30 H 22	5727—44	
A 61 K 31/495	AAH			
	ABE			
A 61 K 31/505	AAH			

⑮アラルキルアミン誘導体

⑯特 願 昭51—31686  
⑰出 願 昭51(1976)3月22日  
⑱発 明 者 室富雄

中津市大字蛸瀬631番地の7  
⑲出 願 人 吉富製薬株式会社  
大阪市東区平野町3丁目35番地  
⑳代 理 人 弁理士 高宮城勝  
最終頁に続く

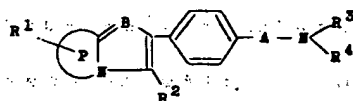
明 細 書

1. 発明の名称

アラルキルアミン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



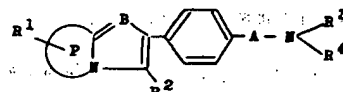
で表わされるアラルキルアミン誘導体またはその  
酸付加塩。

(式中R<sup>1</sup>は水素、低級アルキルまたはハロゲン  
を、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキルを、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> は  
それぞれ水素、低級アルキル、アラルキル、低級  
アルキルカルボニルまたはアリアルカルボニルを  
示すか、またはR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> が隣接している窒素原子  
とともに複素環を形成する基を示す。Aは低級ア

ルキレンを、BはCHまたはNを、環Pはピリジ  
ン環、ピリミジン環またはチアゾール環を示す。)

2. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(I)

(式中R<sup>1</sup>は水素、低級アルキルまたはハロゲン  
を、R<sup>2</sup>は水素または低級アルキルを、R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> は  
それぞれ水素、低級アルキル、アラルキル、低  
級アルキルカルボニルまたはアリアルカルボニル  
を示すか、またはR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> が隣接している窒素原  
子とともに複素環を形成する基を示す。Aは低級  
アルキレンを、BはCHまたはNを、環Pはピリ  
ジン環、ピリミジン環またはチアゾール環を示す)  
で表わされるアラルキル誘導体またはその酸付加

基に關する。

一般式〔I〕の化合物は、消炎、鎮痛、解熱、血小板凝集抑制、抗アレルギーなどの薬理作用を有し、たとえば消炎、鎮痛剤またはその合成中間体として有用である。

一般式〔I〕において、低級アルキルはメチル、エチルなど、ハロゲン塩素、臭素、フッ素など、低級アルキルカルボニルはアセチル、プロピオニルなど、低級アルキレンはメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、メチルメチレンなど、アラルキルはベンジル、フェネチルなどがあげられ、 $R^3$ 、 $R^4$ が隣接している窒素原子とともに複素環を形成する基としてはピペリジン、モルホリン、N-置換ピペラジンなどを示し、ピペラジンのN-置換基としては、アリール、低級アルキル、ヒドロキシアルキル（ヒドロキシエチル、ヒドロ

他の各記号は前記と同義である。）

で表わされる化合物とを適当な溶媒中、脱酸剤の存在下に室温あるいは使用溶媒の沸点下に反応することにより得られる。

使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒が適当であり、脱酸剤としては、一般式〔II〕の化合物を過剰に用いるか、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの炭酸塩が適当である。

また、一般式〔I〕の $R^3$ 、 $R^4$ がともに本素の化合物は、 $R^3$ 、 $R^4$ の一方が本素で他方が低級アルキルカルボニルまたはアリールカルボニルである化合物を加水分解することにより合成できる。

この反応は塩基性条件下（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、または好ましくは酸性条

件下（塩酸、臭化水素酸、硫酸など）に行われる。

また、本発明においてアリールは低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ（メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシなど）などを置換基として有することができる。

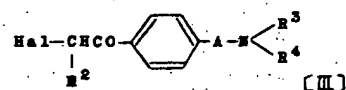
本発明によれば、一般式〔I〕の化合物は、次の方法で合成することができる。

(1) 一般式



（式中 $R^1$ 、Pは前記と同義であり、Yはメチルまたはアミノを示す。）

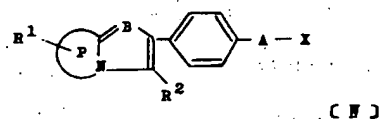
で表わされる化合物と、一般式



〔式中Halとはハロゲン（塩素、臭素など）を、

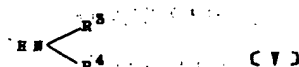
件下（塩酸、臭化水素酸、硫酸など）に行われる。

(2) 一般式



〔式中Xは、ハロゲン（塩素、臭素など）、またはアルコールから形成される反応性誘導体（p-メチルベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなど）を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

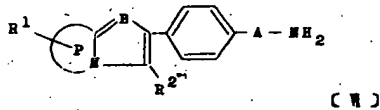
で表わされる化合物と、一般式



（式中、各記号は前記と同義である。但し、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニルを除く。）  
で表わされる化合物とを、適当な溶媒中、脱酸剤

の存在下に反応することにより られる。脱酸剤としては、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの炭酸塩が適当であり、溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドあるいはエタノール、メタノール、プロパノールなどが適当である。

## (3) 一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と、一般式



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ はそれぞれ水素、低級アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)

に試験化合物を経口投与し、1時間後に0.2% フェニルキノン溶液を0.2 ml/20 g 腹腔内投与し、その後20分間ストレプト症候の顕度を観察し、対照群に対する抑制率からプロビット法により $ED_{50}$ 値を求めた。

## 実験方法 2. 消炎作用 (紫外線紅斑法)

Winder らの方法 [Arch. int. Pharmacodyn., 116 巻 261 ページ (1958 年)] によつた。体重 250 ~ 450 g のモルモットを用い、あらかじめ脱毛した側腹部に直径 7 mm の穴を 3 個あけたゴム板をあて、600 W の水銀ランプで 15 cm の距離から 80 秒間照射した。2 時間後、紅斑形成の程度を Winder らの評点方法に準じて採点し、その評点合計が 1.5 またはそれ以下を有効とし、有効率を求めた。なお、試験化合物液は、照射 1 時間前と直後に半量ずつ (全量で 1.0 ml/kg) 経口投与した。

で表わされる化合物とを、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶液中で加熱還流して得た化合物を、たとえば、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより得られる。

このようにして得られた一般式 [ I ] の化合物は、通常の方法により酸付加塩にすることができ、酸付加塩を形成するために用いる酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、マレイン酸、フマル酸またはリンゴ酸などから適時選択することができ、る。

次に、一般式 [ I ] の化合物の薬理作用を実験方法とともに示す。

## 実験方法 1. 鎮痛作用 (フェニルキノン法)

Hendershot らの方法 [J. Pharmacol. exp.

Ther., 125 巻 237 ページ (1957 年)] によつた。体重 2.0 g 前後の雌性 dd マウス (一群 6 匹)

## 実験方法 3. 抗浮腫作用 (カラゲニン法)

Winter らの方法 [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.,

111 巻 544 ページ (1971 年)] によつた。体重 150 g 前後の Donryu ラット (一群 5 匹) に試験化合物液を経口投与 (25 ml/kg) し、1 時間後 1% カラゲニン 0.5 ml を右後肢足腫皮下に注射し、一定時間後に足容積を測定し、カラゲニン投与前の足容積に対する増加百分率を算出し、対照群に対する抑制率を求めた。この抑制率は 2 ~ 3 回の繰り返し実験の平均値で示した。

以上の実験の結果を第 1 表にまとめると次の通りである。

第 1 表

化合物	$ED_{50}$ mg/kg p.o.		
	フェニルキノン法	紫外線紅斑法	カラゲニン法
A	19	70	78
B	50	35	54
C	18	70	≥ 100

表中の試験化合物 A, B および C は次の通りである。

A: 1-アミノ-2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]エタン・

塩酸塩・1/2 水和物

B: 1-アセチルアミノ-2-[4-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニル]エタン

C: 2-[4-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニル]-1-モルホリノプロパン・フマル酸塩

一般式〔I〕の化合物またはその酸付加塩を医薬品として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、坐剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与すること

#### 実施例 2

1-アセチルアミノ-2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]エタン 1.87g を濃硫酸 30ml に溶解し、6 時間加熱還流する。冷後、20% 水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、析出した結晶を採取する。水洗後、塩酸塩とし、メタノール-イソプロピルエーテル混合溶媒から再結晶すると、融点 115℃ 以上である無色プリズム晶の 1-アミノ-2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]エタン・2 塩酸塩・1/2 水和物 1.82g が得られる。

#### 実施例 1

2-[4-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニル]プロパノール 127g をピリジン 500ml 中に加え、かきまぜながらトシルク

ができる。投与量は症状などによつて異なるが、

50~150mg が好ましい。

以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明する。

#### 実施例 1

4-(2-アセチルアミノエチル)- $\alpha$ -クロルアセトフェノン 24g および 2-アミノピリジン 9.6g をエタノール 100ml 中に加え 5 時間加熱還流する。エタノールを減圧下に留去し、残留物に炭酸水素ナトリウム 10g および水 100ml を加えて水浴上 40℃ で 2 時間加熱する。冷後、生じた結晶を採取し、2-プロパノールから再結晶すると、融点 179~180℃ の無色プリズム晶である、1-アセチルアミノ-2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]エタン 1.87g が得られる。

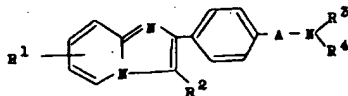
ロライド 11.4g を加え 60~70℃ で 2 時間保ち反応液を水中に注ぎ込む。酢酸エチル 200ml で抽出し、水洗する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮すると抽出力であるトシルク化物が得られる。これをエタノール 100ml に溶解し、モルホリン 9g を加えて水浴上 5 時間加熱還流する。減圧下に濃縮し、酢酸エチル 200ml で抽出し、水洗する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た抽出力を、フマル酸塩とし、エタノールから再結晶すると、無色プリズム晶である融点 175~175.5℃ の 2-[4-(イミダゾ[1,2-a]チアゾール-6-イル)フェニル]-1-モルホリノプロパン・フマル酸塩 2.5g が得られる。

#### 実施例 4

1-アミノ-2-[4-(イミダゾ[1,2-a]

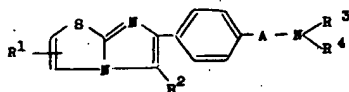
ピリジン-2-イル)フェニル)エタン 2.5 g を  
エタノール 100 ml に溶解し、次いで p-フルオロ  
ベンズアルデヒド 2.5 g を加えて、水浴上 30 分  
間還流し、冷後、室温で水酸化ナトリウム  
1.0 g で還元し、減圧下に濃縮し、クロロホルム  
100 ml で抽出する。炭酸カリウムで乾燥後、減圧  
下に濃縮して得られた油状物に 30 % 塩酸-2-  
プロパノールを加えて塩酸塩とし、冷水エタノール  
から再結晶すると、白色結晶である融点 235℃  
の 1-(p-フルオロベンジルアミノ)-2-(  
4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)  
フェニル)プロパン・2 塩酸塩 4.0 g が得られ  
る。

同様に以下の化合物が合成される。



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A-N $\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	融点 (°C)
5	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO-	190-191
6	H	H	-CHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	フマル酸塩 193
7	H	H	-CHCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	151
8	H-CH <sub>3</sub>	H	-CHCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	144-145
9	H-CH <sub>3</sub>	H	-CHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2 塩酸塩 105 (分解)
10	6-Cl	H	-CHCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	209-210
11	6-Cl	H	-CHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2 塩酸塩 211-214 (分解)
12	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNHCOCH <sub>3</sub>	191-192
13	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub>	2 塩酸塩 226-228 (分解)
14	H	H	-CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	205-206
15	H	H	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2 塩酸塩・1/2 水合物 310 以上

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A-N $\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	融点 (°C)
16	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$	塩酸塩・1/2 水合物 278-280
17	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\begin{matrix} \text{Piperidine} \end{matrix}$ CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3 塩酸塩 295 (分解)
18	H	H	-CHCH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -	2 塩酸塩 264-265
19	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N $\begin{matrix} \text{Isopropyl} \end{matrix}$	シユウ酸塩 141-143
20	H	H	-CHCH <sub>2</sub> N $\begin{matrix} \text{Piperazine} \end{matrix}$ -	2 塩酸塩 235-237



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A-N $\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	融点 (°C)
21	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNHCOCH <sub>3</sub>	202-203
22	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub>	220-230 (分解)
23	H	H	CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	190-191

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-A-N $\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	融点 (°C)
24	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	108-109
25	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	189-190
26	H	H	-CHCH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	170
27	H	H	-CHCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1/2 フマル酸塩 219-221
28	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNHCH <sub>2</sub> -	2 塩酸塩 259-260
29	H	H	-CH <sub>2</sub> CHNHCH <sub>2</sub> -	2 塩酸塩 241

30. 1-アセチルアミノ-2-(4-(2-イン  
ドリニル)フェニル)<sup>(エタン)</sup> 融点 243-248℃ (分  
解)

31. 2-アセチルアミノ-1-(4-(イミダゾ  
[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル)  
プロパン 融点 220-222℃

代理人 弁理士 高宮 誠

第1頁の続き

⑤Int. Cl<sup>2</sup>.

識別記号  
A B E

(C 07 D 513/04  
C 07 D 235/00  
C 07 D 277/00 )  
(C 07 D 471/04  
C 07 D 209/00  
C 07 D 221/00 )  
(C 07 D 471/04  
C 07 D 221/00  
C 07 D 235/00 )  
(C 07 D 487/04  
C 07 D 235/00  
C 07 D 239/00 )

⑦発 明 者 中尾達

福岡県築上郡吉富町大字直江33

3